

Tema broja  
Main topic

Medicina 2003;39:35-38  
UDK: 616.155.194:616.61-008.6

## SIDEROPENIČNA ANEMIJA U BOLESNIKA S KRONIČNIM BUBREŽNIM ZATAJENJEM

### SIDEROPENIC ANAEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Mirjana Gržetić

#### SAŽETAK

Anemija je čest problem u bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem (KBZ), kako onih u predijalitičkom razdoblju, tako i onih na dijalitičkom programu liječenja. Poznat je njezin negativan metabolički i klinički učinak. Od posebne je važnosti negativan učinak anemije na kardiovaskularni sustav, što je najčešći uzrok smrtnog ishoda u bolesnika s KBZ-om (kongestivno srčano zatajenje, srčani infarkt i iznenadna srčana smrt).

U bolesnika s KBZ-om anemija se definira vrijednošću koncentracije hemoglobina <110 g/l. Za održavanje ciljnih vrijednosti hemoglobina (>110 g/l) potrebne su sigurne i stabilne vrijednosti serumskog željeza te redovito monitoriranje njegova statusa.

Najčešći uzrok progresivne anemije u bolesnika s KBZ-om je nedostatak eritropoetina, ali nemalu važnost ima i nedostatak željeza. U bolesnika s KBZ-om količine željeza ponuđene u procesu eritropoeze najčešće su nedovoljne. Uzrok tome je gubitak krvi tijekom postupaka dijalize i smanjena apsorpcija, a često je prisutan i stanovit gubitak krvi okultnim krvarenjem iz GIT-a. Uz to, mnogi bolesnici uzimaju i lijekove koji mogu ometati crijevnu apsorpciju željeza.

Primjena eritropoetina u terapiji bubrežne anemije ima pozitivan učinak na preživljavanje i kvalitetu života bolesnika s KBZ-om. Odgovor na primjenu eritropoetina primarno je određen količinom željeza u organizmu, a, s druge strane, potrebe za željezom rastu tijekom primjene eritropoetina.

Jedan od najčešće korištenih oblika nadomjesne terapije jest terapija pripravcima željeza. Njezina je ključna uloga u prevenciji manjka željeza i učinkovitosti terapije bubrežne anemije primjenom eritropoetina.

U predijalitičkom razdoblju kao i u nekih bolesnika na peritonejskoj dijalizi učinkovita može biti primjena oralnih pripravaka, dok u većine bolesnika s KBZ-om, pogotovo onih na hemodijalizi koji primaju eritropoetin, najuspješnija je primjena parenteralnih pripravaka. Prednost je takve terapije izdašno poticanje eritropoeze i smanjenje potrebe za većim dozama eritropoetina. Još uvijek ne postoji optimalni protokol doziranja parenteralnog željeza, tako da se u Europi koriste razni protokoli. Pritom se savjetuje individualni pristup, odnosno protokol treba prilagoditi individualnim potrebama svakog bolesnika. Visoka cijena takve terapije i nužnost prevencije od mogućeg predoziranja i toksičnih učinaka željeza, nalažu primjenu na najbolji *cost-effective* način.

Za sada nema pouzdana testa kojim bi se sa sigurnošću moglo razlučiti deficit željeza od njegova predoziranja. Ipak, najizvravniji

#### ABSTRACT

Anemia is a common problem in the majority of patients with chronic renal failure (CRF), whether or not they are on dialysis. It has well-known negative effect on metabolic and clinical level. Important is a negative effect on the cardiovascular system, which is the main cause of death in CRF patient (particularly cardiac failure, myocardial infarction and sudden cardiac death).

In CRF patients anaemia is defined as a haemoglobin < 110 g/l. In allowing to maintain the target haemoglobin concentration (>110 g/l) at a safe and stable iron level, regular monitoring iron status is needed.

The main cause of the progressive anemia in CRF patients is deficiency of erythropoietin but the problem of iron deficiency must not be neglected. In CRF patients, the supply of iron for the formation of new erythrocytes is reduced, due to both blood loss and reduced absorption. There may also be additional losses through undiagnosed occult gastrointestinal bleeding. In addition, many CRF patients are treated with drugs that impair iron absorption. Medical treatment of renal anaemia with epoetin has greatly improved the survival and quality of life of patients suffering from CRF. The response to epoetin is determined primarily by iron availability; demand for available iron increased further by the use of epoetin.

Iron supplementation is currently the most widely used form and important key to prevent iron deficiency and for successful management of renal anaemia. In some peritoneal dialysis and predialysis patients oral iron supplementation may be sufficient, but intravenous iron is required by the majority of CRF patients receiving epoetin. It is more effective than oral supplementation in increasing erythropoiesis and reducing the epoetin dose required. The optimum regimen for intravenous iron is not clear, and various protocols are used throughout Europe. At the moment, the regimen used should be designed to suit the requirements of the individual patient. The high cost of such therapy and in order to protect patients from possible iron overload and toxicity enhances its use in the most cost-effective fashion.

There is no single test allowing discrimination of either iron deficiency or iron overload with complete confidence. Measurement the percentage of hypochromic red blood cells and serum ferritin concentration are the most direct way of assessing iron supply to the bone marrow.

In order to prevent possible iron overload, iron therapy should be stopped when the proportion of hypochromic red cells decline to <10%, when transferrin saturation exceed >20% or when serum ferritin reaches >800 µg/l. Such cases requires frequent monitoring of iron supply before parenteral iron is resumed.

**KEY WORDS:** anaemia, epoetin, iron deficiency, chronic renal failure

Ustanova: Klinika za internu medicinu KBC-a Rijeka, Odjel za nefrologiju i dijalizu, KBC Rijeka

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Mirjana Gržetić, Klinika za internu medicinu KBC-a Rijeka, Odjel za nefrologiju i dijagnostiku, KBC Rijeka

je uvid u količinu ponuđenog željeza određivanje broja hipokromnih eritrocita i koncentracije serumskog feritina. Radi sprječavanja mogućih predoziranja, terapiju pripravcima željeza treba obustaviti u slučajevima kada je udio hipokromnih eritrocita <10%, postotak zasićenja transferina >20%, ili kada feritin dosegne vrijed-

nosti >800 µg/l. Tada su nužna češća monitoriranja parametara željeza, prema kojima se određuje ponovna primjena terapije.

**KLJUČNE RIJEČI:** anemija, eritropoetin, nedostatak željeza, kronično bubrežno zatajenje

Kronično bubrežno zatajenje (KBZ) obuhvaća bolesnike u uznapredovaloj predijalitičkoj fazi bubrežne bolesti, bolesnike na liječenju postupcima dijalize i nosioce bubrežnog transplantata u raznim stadijima njegove disfunkcije.

Anemija je česta prateća pojava KBZ-a. Najčešće se javlja pri glomerularnoj filtraciji <35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, izraženoj kao klirens endogenog kreatinina<sup>1</sup>. U nekih bubrežnih bolesnika (dijabetičari) anemija se javlja mnogo prije, već pri glomerularnoj filtraciji <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

Učinci anemije na organizam bubrežnog bolesnika iskazuju se raznim metaboličkim i kliničkim poremećajima koji se najčešće preklapaju. Nedovoljna ponuda kisika u kardiovaskularnom sustavu uzrokuje disfunkcije srčanog mišića, od kojih je najznačajnija razvoj hipertrofije lijeve klijetke s mogućim posljedicama (srčani infarkt, kongestivno srčano zatajenje, iznenadna srčana smrt). Anemija je i jedan od uzroka čestih infekcija i smanjenja imunog odgovora, što pogoduje smanjenju kvalitete života i porastu morbiditeta i mortaliteta bolesnika s KBZ-om. U djece bubrežna anemija najčešće se očituje zaostajanjem u rastu.

Anemija je definirana padom hemoglobina <110 g/l (hematokrit <33%) u žena u fertilnoj dobi i prepubertetnih bolesnika, te hemoglobina <120 g/l (hematokrit <36%) u odraslih muškaraca i u žena u menopauzi.<sup>3</sup>

Dijagnosticiranje bubrežne anemije obavlja se isključivanjem drugih potencijalnih uzroka anemije. Uz opći klinički pregled, obuhvaća bazični algoritam laboratorijskih pretraga: mjerenje hemoglobina i hematokrita, pokazatelja crvene krvne slike (MCV, MCH, MCHC), broja retikulocita, parametara željeza (razine željeza u serumu, ukupne sposobnosti vezanja željeza-TIBC, postotak zasićenja transferina-TSAT, feritina u serumu, udjela hipokromnih eritrocita), pretrage na okultno krvarenje iz GIT-a, albumina i C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu. U pojedinim slučajevima obrada se proširuje određivanjem koncentracije vitamina B12 i folne kiseline, testovima hemolize, elektroforezom bjelancevina u serumu i urinu, aluminijem u serumu i ispitivanjem koštane srži. U bolesnika na dijalitičkom programu liječenja potrebno je procijeniti kvalitetu liječenja dijalizom, dozu primijenjene dijalize i nutritivni status.<sup>3</sup>

Anemija u KBZ-u najčešće je normokromna, normocitna<sup>1</sup> i nastaje kao posljedica manjka eritropoetina.<sup>1,5</sup> Stoga primjena rekombiniranog humanog eritropoetina najčešće ima povoljan učinak na sve probleme udružene s pojavom bubrežne anemije.<sup>6</sup>

U bolesnika s KBZ-om, pogotovo onih na dijalitičkom programu liječenja, nerijetko se javlja manjak že-

ljeza, što je dodatna teškoća u eritropoezi. Zalihe željeza u ljudskom organizmu iznose oko 800–1200 mg,<sup>7</sup> od čega je najveći dio, oko 65%, pohranjen u biološki aktivnom dijelu, hemoglobinu, a ostatak u obliku feritina i hemosiderina u retikuloendotelnom sustavu, jetri, slezeni i koštanoj srži. Željezo ima važnu ulogu u stvaranju eritrocita, a potrebno je i za sintezu mnogih enzima (citokromi, citokrom-okidaza, peroksidaza i dr). Prosječna dnevna potreba za željezom u zdravih osoba je 1–1,5 mg na dan, a u uremičara i znatno veća, otprilike 4–6 mg na dan<sup>3</sup>. Stoga su u bolesnika na dijalitičkom programu liječenja zalihe željeza često nedovoljne. Razlozi su tome mnogoznačni, najčešće se vezuju uz povećan gubitak krvi tijekom postupaka hemodijalize, uz česta vađenja krvi za laboratorijske pretrage i lošu apsorpciju željeza iz GIT-a. Prema nekim prijašnjim kalkulacijama, godišnji gubitak krvi u bolesnika na dijalizi može biti znatan, čak do 2500 ml,<sup>8,9</sup> što je gubitak od oko 1000 mg željeza na godinu. Novija tehnička rješenja u dijalitičkom programu liječenju uključuju i znatne uštede u gubicima krvi tijekom postupaka dijalize, tako da gubici nisu veći od 300 do 750 ml na godinu.<sup>10</sup> Uz to, u uremičara je često prisutan i stanovit okultni gubitak krvi putem GIT-a (erozivna krvarenja i ulceracije po sluznici zbog hipergastrinemije i dr). Dodatni su problem i menstrualna krvarenja u žena na liječenju postupcima dijalize. Znatno manji gubici su u bolesnika u predijalitičkom razdoblju i u bolesnika na liječenju peritonejskom dijalizom.<sup>3</sup>

Dodatne potrebe za željezom i održavanje njegove ravnoteže javile su se nakon uvođenja eritropoetina u terapiju bubrežne anemije.<sup>11</sup>

Najčešći uzrok inadekvatne reakcije na primjenu eritropoetina ili "rezistencije" na eritropoetin je apsolutni i funkcionalni manjak željeza. *Apsolutni* manjak javlja se pri smanjenju zaliha željeza, a indikator je serumski feritin <20 µg/l,<sup>12</sup> a *funkcionalni* manjak nastaje pri normalnim koncentracijama serumskog feritina, ali nedovoljne ponude željeza u slučajevima povećane eritropoeze, potaknute uobičajenim dozama eritropoetina.<sup>13-15</sup> U tim slučajevima, uz normalne vrijednosti serumskog feritina, bilježimo veći udio hipokromnih eritrocita (>10%) u perifernoj krvi.<sup>3</sup>

Neprijemljen odgovor pri liječenju bubrežne anemije primjenom konvencionalnih doza eritropoetina sa željezom ili bez njega, vezuju se uz prisutnost infekcije i raznih inflamacijskih procesa, te prisutnost sindroma sustavnog upalnog odgovora (sepsa),<sup>16,17</sup> što nije rijetkost u bolesnika s KBZ-om, pogotovo onih na dijalitičkom programu liječenja. U tim situacijama nerijetko je u krvi prisutna znatna količina posrednika upale (citokini) i

tvori koje ometaju funkciju mnogih organskih sustava, pa tako i krvotvornog.<sup>18</sup> Stanoviti biljezi reakcije akutne upale mogu se pratiti dostupnim biokemijskim testovima, primjerice C-reaktivni protein (CRP).<sup>19</sup> Vrijednosti serumskog feritina i udio hipokromnih eritrocita mogu biti unutar normalnih vrijednosti, no unatoč tomu prisutan je stanovit poremećaj u metabolizmu željeza i neučinkovit odgovor na terapiju eritropoetinom. Slično je i u slučajevima visokih vrijednosti PTH-a u pazmi, trovanja aluminijem, maligniteta (mijelom), neuhranjenosti, neadekvatne kvalitete i doze dijalize, nerijetkih pojava u bolesnika s KBZ-om.<sup>3</sup>

#### TERAPIJA BUBREŽNE ANEMIJE

Terapija bubrežne anemije važan je segment u paleti terapijskih modaliteta koji se primjenjuju u liječenju bolesnika s KBZ-om. Prije uvođenja eritropoetina u kliničku praksu, kasnih osamdesetih godina,<sup>20</sup> bubrežna se anemija najčešće liječila transfuzijama krvi. Korekcija anemije čestim transfuzijama krvi povezana je s nastankom problema druge vrste, primjerice aloimunizacijom bolesnika, smanjenjem preživljavanja bubrežnog transplantata, smanjenjem mogućnosti iznalaženja imunološki prikladnog organa za transplantaciju te mogućim transferom raznih virusa, i onih poznatih i onih nepoznatih.

Liječenje bubrežne anemije valja započeti kada vrijednosti hemoglobina i/ili hematokrita padnu na približno 80% od srednjih vrijednosti. Treba ga individualno prilagoditi svakom bolesniku, ovisno o kliničkim pokazateljima anemije i potrebama bolesnika (fizička aktivnost), te prisutnosti popratnih bolesti (kardiovaskularnih, respiratornih) i dr. Takvo liječenje definirano je u Europi praktičnim kliničkim smjernicama za kvalitetno liječenje bubrežnih bolesnika, odnosno za poboljšanje ishoda bolesnika na programu liječenja dijalizom, a te su smjernice proizašle iz dokumenta američke Nacionalne bubrežne zaklade, tzv. *NKF DOQI dokumenta*.<sup>3</sup> U nas su, pri Hrvatskom društvu za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju HLZ-a, u svibnju 2000. godine usvojene *Smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega*.<sup>21</sup> Terapijske strategije u liječenju bubrežne anemije dio su terapijskih strategija drugih problema udruženih s razvojem KBZ-a, kao što su prehrana, kvaliteta i kvantiteta liječenja dijalizom, određivanje adekvatnosti hemodijalize i peritonejske dijalize, rehabilitacija bolesnika s KBZ-om i dr.

Cilj liječenja anemije u KBZ-u primjenom kombinacije iv. željeza s primjenom ili bez primjene eritropoetina, postizavanje je ciljnih vrijednosti hemoglobina > 110 g/l (hematokrita > 33%), odnosno srednje vrijednosti hemoglobina od 120 do 125 g/l (hematokrita 36–37%), serumskog feritina  $\geq$  100  $\mu$ g/l, udjela hipokromnih eritrocita < 10% i TSAT > 20%.

Optimizacija terapije željezom postiže se održavanjem serumskog feritina na vrijednostima 200–500  $\mu$ g/l, udjela hipokromnih eritrocita < 2,5% i postotka zasićenja transferina (TSAT) 30–40%.

Terapijska strategija primjene preparata željeza u KBZ-u obuhvaća najčešće peroralnu primjenu u predijalitičkom razdoblju i u bolesnika na peritonejskoj dijalizi, te redovitu primjenu parenteralnih pripravaka u bolesnika na liječenju postupcima hemodijalize. Redovita iv. primjena željeza može potaknuti hematopoetski sustav na izdašniji odgovor na primjenu eritropoetina u liječenju bubrežne anemije, čime se smanjuje potreba za većim dozama eritropoetina, a pojeftinjuje sam terapijski postupak. Skupoća lijeka, posebice eritropoetina, kao i potencijalno toksični učinci nekontrolirane primjene parenteralnog željeza,<sup>22</sup> nalažu strogo poštivanje terapijskih smjernica.

Intravensko željezo može se dati prema nekoliko protokola doziranja, premda niti jedan nije sasvim optimalan.<sup>3</sup> U odraslih se preporuča primjena 10 doza 60–100 mg željeza iv., za vrijeme svake hemodijalize. Dva tjedna po završetku liječenja željezom, potrebno je provjeriti razine Hb, Htc, TSAT i feritina u serumu. Ako je TSAT i dalje < 20% i/ili feritin < 100 ng/ml, preporučuje se ponoviti kuru iv. željeza. Nakon postizavanja ciljnih vrijednosti, preporuča se primjena doze održavanja 60–100 mg željeza iv. na tjedan u trajanju od 10 tjedana.

Tijekom primjene parenteralnog željeza moguća su predoziranja i nepoželjni toksični učinci (kemokromatoza).<sup>22</sup> To se najčešće iskazuje raznim poremećajima funkcije mnogih organskih sustava, posebice kardiovaskularnog, te povećanom sklonosti infekcijama.<sup>23</sup> Razlikovanje dva krajnja entiteta, deplecije željeza i njegova predoziranja, odnosno trovanja željezom, u kliničkoj je praksi nerijetko vrlo teško, to više što nema pouzdana testa kojim bi se sa sigurnošću mogla razlučiti ta dva stanja. Serumski feritin i udio hipokromije u perifernoj krvi tek su orijentacijski pokazatelji statusa željeza u organizmu. Stoga je u primjeni parenteralnog željeza nuždan oprez i pridržavanje terapijskih uputa, uz redovita testiranja periferne krvi na parametre željeza.

U bolesnika s KBZ-om eritropoetin je najprikladnije davati sc. ili iv., u preporučenim sc. dozama 50–150 i.j./kg/tjedan, najčešće 6000 i.j. na tjedan, u dvjema do tri doze, koje se rjeđe koriste, obično su 15–50% više od onih supkutanih. U praćenju odgovora na terapiju eritropoetinom određuju se vrijednosti hemoglobina i hematokrita, obično svaka dva tjedna nakon početka liječenja ili nakon korekcije doze, dok se ne postignu stabilne ciljane razine i ne utvrdi doza održavanja. Nakon toga valja te parametre kontrolirati svaka četiri tjedna i nastaviti s primjenom održavajućih, najčešće empirijskih, doza eritropoetina.

U zadnjih dvadesetak godina učinjeni su veliki pomaci u poboljšanju kvalitete života, smanjenja morbiditeta i mortaliteta bolesnika s KBZ-om. Osim niza tehničkih inovacija u dijalitičkim modalitetima liječenja i pristupima krvotoku za obavljanje postupaka dijalize, znakovit je pozitivan iskorak svakako uvođenje rekombiniranoga humanog eritropoetina u liječenje bubrežne anemije i optimizacija njegove primjene, najčešće u kom-

binaciji s pripravcima željeza. Smjernice preporučene u *NKF DOQI dokumentu*, koje su usvojene u mnogim europskim nefrološkim centrima, pa tako i u nas, nisu statičan dokument i daleko su još od idealnih rješenja. Za sada ostaje nam da s optimizmom i nadom gledamo prema novome milemiju i sačekamo nova učinkovitija rješenja.

#### LITERATURA

1. Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease (ESRD) *Kidney Int* 1985; 28: 1-5
2. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S i dr. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998; 11: 83-86
3. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(suppl. 2)
4. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148
5. Erslev AJ, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622-630
6. Vella JP, O'Neill D, Atkins N i dr. Sensitization to human leukocyte antigen before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2027-2032
7. Sakiewicz P, Paganini E. The use of iron in patients on chronic dialysis: mistakes and misconceptions. *J Nephrol* 1998; 11: 5-15
8. Longnecker RF, Goffinet JA, Hendler ED. Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974; 20: 135-141
9. Lindsay RM, Burton JA, Edward N i dr. Dialyzer blood loss. *Clin Nephrol* 1973; 1: 29-34
10. Hoenich NA, Woffindin C, Ronco C. Hemodialysers and associated devices. U: Jacobs C i autori, eds. Replacement of renal function by dialysis. Kluwer Academic, Amsterdam: 4th edition 1996; 188-230
11. Sunder-Plassmann G, Hörl WH. Erythropoietin and iron. *Clin Nephrol* 1997; 47: 141-157
12. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum: clinical and biochemical implications. *N Engl J Med* 1975; 292: 951-956
13. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 1991; 57: 175-182
14. Hörl WH, Dreyling K, Steinhauer HB i dr. Iron status of dialysis patients under rEPO therapy. *Contrib Nephrol* 1990; 87: 78-86
15. Fishbane S, Lynn RI. The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 44: 238-240
16. Macdougall IC, Coles GA, Williams JD. Inhibition of a response to r-HuEPO in the presence of infection or malignancy. *Erythropoiesis* 1992; 3: 29-30
17. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Inflammation is a major determinant of erythropoietin resistance in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:237A (abstract)
18. Pereira BJG. Balance between pro-inflammatory cytokines and their specific inhibitors in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 7): 27-32
19. Bárány P, Divino Filho JC, Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 565-568
20. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effect of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148
21. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju HLZ-a. Smjernice za liječenje anemije u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. Zagreb 2000; ISBN 953-98163-0-0
22. Eschbach JW, Adamson JW. Iron overload in renal failure patients: changes since the introduction of erythropoietin therapy. *Kidney Int* 1999; 55 (suppl 69): S35-S43
23. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 377-381

#### zanimljivosti...

58-godišnja trudnica postala je najstarija majka blizanaca u Velikoj Britaniji, nakon uspješna iznošenja trudnoće i rođenja blizanaca začelih in vitro oplodnjom u poznatoj klinici u kojoj su začeti i prvi europski blizanci 1982. godine. The Human Fertilisation and Embryology Authority, nacionalno tijelo koje regulira in vitro oplodnju u Velikoj Britaniji, nije imalo prigovora na in vitro oplodnju starije žene, iako su izrazili zabrinutost zbog povećanog broja komplikacija trudnoće u starijih trudnica. Riječi majke, unatoč nedavnome gubitku partnera koji je preminuo od srčanog udara, govore dovoljno: "As far as I'm concerned, it's not the age of the mother that matters, it's how much the children are loved and wanted and how well they are looked after."